

Fosfodiesteraz Tip-5 inhibitörlerinin semen parametrelerine etkisi

Effect of phosphodiesterase Type-5 inhibitors on semen parameters

Fuat Kızılay^{ID}, Barış Altay^{ID}

ÖZ

Bu derlemede, fosfodiesteraz inhibitörlerinin (PDEİ) semen parametreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Literatürde, erektil disfonksiyon tedavisi için yaygın kullanılan PDEİ'nin semen parametreleri üzerinde de önemli etkileri olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur ve PDEİ bu etkilerini farklı yollar üzerinden göstermektedir. Deneysel çalışmalarda, genital sistemin birçok farklı organında PDE ekspresyonu gösterilmiştir. Bu ajanların uygulama dozu ve süresi de etkinlik için belirleyicidir. Örneğin, bir uzun etkili oral PDEİ olan tadalafilin terapötik dozda kullanımının semen parametrelerinde olumlu etkileri olduğu, ancak yüksek dozda uzun süre kullanımının olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir. PDEİ'ler, testiste, özellikle lamina propria'da yol açtıkları histopatolojik değişikliklerle spermatogenez üzerinde etki gösterebilir. PDEİ'lerinin sperm motilitesi üzerinde de etkileri olabilir ve bu etkiler, pentoksifilin gibi non-spesifik PDEİ'ler ile de görülebilir; otokrin ve parakrin mekanizmalarla Leydig hücreleri üzerinden testosteron sentezi üzerinde de etki gösterebilir; androjen-bağlayıcı protein üzerinden Sertoli hücrelerine etki ederek sekretuar fonksiyonları artırabilir. Semen hacmi, motil spermatozoa yüzdesi, sperm konsantrasyonu ve sperm morfolojisi, kronik PDEİ kullanımı ile birlikte artmaktadır. Sonuçta, oral PDEİ'lerin, uygun kullanıldığında, infertil erkeklerin semen parametrelerine olumlu etki yapmaları beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: fosfodiesteraz inhibitörü, erektil disfonksiyon, infertilite, testosteron, sperm fonksiyonu, semen

ABSTRACT

In this review, it is aimed to evaluate the effects of phosphodiesterase inhibitors (PDEI) on semen parameters. There are numerous studies in the literature that show that PDEIs, which are widely-used for the treatment of erectile dysfunction, have also important effects on semen parameters and they exhibit these effects by different pathways. In experimental studies, PDE expressions have been demonstrated in various organs of the genital system. The dose and the duration of these agents also determines their effectiveness. For example, it has been reported that the use of a long-acting oral PDEI, tadalafil, has positive effects on semen parameters in a therapeutic dose, but has a negative impact on long-term use at high doses. PDEIs may have effects on spermatogenesis, caused by histopathological changes in the testes especially those in the lamina propria. PDEIs may also have effects on sperm motility, and these effects may also be seen with non-specific PDEIs such as pentoxifylline. They may also act on testosterone synthesis via Leydig cells with autocrine and paracrine mechanisms. They may increase secretory functions by acting on Sertoli cells through androgen-binding protein. Semen volume, motile spermatozoa percentage, sperm concentration, and sperm morphology increase with the use of chronic PDEI. In conclusion, the oral PDEIs, when used appropriately, are expected to make a positive impact on semen parameters of infertile men.

Keywords: phosphodiesterase inhibitor, erectile dysfunction, infertility, testosterone, sperm function, semen

Fosfodiesteraz Tip-5 inhibitörlerinin tipleri ve etki mekanizmaları

PDE hikayesi, ilk olarak Henry Hyde Salter'in 1886'daki çalışmasıyla başlamıştır. Aç karnına güçlü bir fincan kahve içtikten sonra nefes almasının rahatlayarak astımına faydası olduğunu saptamış ve kafeinin bronkodilatör özelliği olduğuna dikkat çekmiştir. Ardından, teofilini de içeren

kafeinin analogları havayolu hastalığının tedavisi için önerilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda non-selektif PDE5İ olan kafein, pentoksifilin ve teofilinin sperm motilitesini arttırdığı ancak in-vivo ortamda etkilerinin aynı derecede belirgin olmadığı görülmüştür. Hatta yüksek doz kafeinin fertilité üzerine olumsuz etkileri de söz konusudur.^[1]

Pentoksifilin, lipid peroksidasyonunu artırır, intrasellüler cAMP artışı sağlar ve DNA apoptozisinden sorumlu superoksid anyonunu azaltır. Kronik pentoksifilin uygulamasının, erektil fonksiyon, sinir rejenerasyonu, düz kas hücresi prezervasyonu ve korporal fibrozise olumlu etkileri olduğu, kavernoöz sinir hasarı yaratılan bir sıçan modelinde gösterilmiştir.^[2]

Erektil disfonksiyonun (ED) medikal tedavisinde kullanılan PDE5 inhibitörleri (PDE5İ), PDE5 enzimini bloke

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

Yazışma Adresi / Correspondence:

Uzm. Dr. Fuat Kızılay

Ege Üniversitesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı Bornova, 35100 İzmir, Türkiye

Tel. +90 532 580 06 85

E-mail: fuatkizilay@gmail.com

Geliş / Received: 03.04.20018

Kabul / Accepted: 11.04.2018

ederek hücre içi cGMP düzeyinin yüksek kalmasını ve böylece vazodilatasyonun devamını sağlar.^[3,4]

Fosfodiesteraz Tip-5 inhibitörlerinin semen parametreleri üzerindeki etki yolları

PDE5'ler semen parametreleri üzerindeki etkilerini farklı mediyatörler ve fizyolojik yollarla gösterir.^[5] Bu mekanizmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. PDE5'in kullandıkları mediyatörler ve fizyolojik yolları

Etki mekanizması
cGMP, cAMP-protein kinaz A yolu
Kalsiyum sinyalizasyon yolu
Tirozin sistemi
İnositol 1,4,5-trifosfat-diaçilgliserol yolları

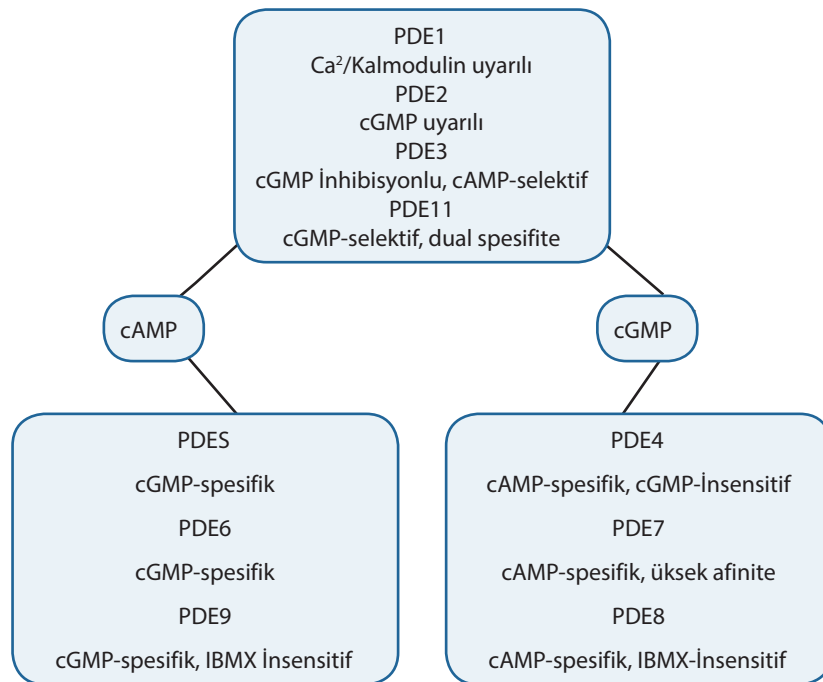
Siklik nükleotid PDE'ler, cAMP ve cGMP'nin yıkımında önemli rol oynar. Bunlar, intrasellüler sinyalizasyon mekanizmasının amplitüd ve süresinin regülasyonu için adenil siklaz ve guanil siklaz ile birlikte fonksiyon gösterir (cAMP ve cGMP aracılığıyla). Dizi analizleri, en az 11 farklı tip memeli PDE (fosfodiesteraz)'si olduğunu göstermektedir. Her bir PDE, farklı bir; a) substrat seçiciliği, b) kinetik özellik, c) allosterik regülasyon, d) spesifik inhibitörlerle interaksiyon özelliğine sahiptir. Bu nedenle, bazı PDE'ler yalnızca cGMP'yi (PDE5, PDE6 ve PDE9),

bazıları yalnızca cAMP'yi (PDE4, PDE7 ve PDE8), bazıları ise dual seçicilik göstererek hem cAMP hem de cGMP'yi hidrolize eder (PDE1, PDE2, PDE3, PDE10 ve PDE11). PDE'lerin enzim selektiviteleri ve etki mekanizmaları Şekil 1'de özetlenmiştir.

Sıçan seminifer tübüllerinde PDE lokasyon çalışmaları, PDE1 ve PDE2'nin başlıca germ hücrelerinde, PDE3 ve PDE4'ün ise Sertoli hücrelerinde bulunduğunu göstermektedir.^[6,7] Sertoli hücrelerinin PDE'si muhtemelen testis-spesifik bir enzimdir, çünkü cDNA'sı Sertoli hücrelerinde ve testiküler RNA'da yalnızca 3,2-kb'lık bir mRNA'ya hibridize olmaktadır.^[6,8]

Fosfodiesteraz Tip-5 inhibitörleri tiplerinin, kullanım süresi ve dozunun semen parametreleri üzerindeki etkisi

Tadalafil, erkekte erektil disfonksiyonun tedavisinde ilk olarak onaylanan, PDE5 ve PDE11'in oral, selektif ve geri-dönüşümlü bir inhibitörüdür.^[9] Spermatogenezin, cAMP-bağımlı mekanizma ile regüle edildiği bilinmektedir. cAMP, cAMP-yanıtlı element modülatörü regüle eder, böylece gamet gelişimi için gerekli olan gen ekspresyonu regüle edilir ve aynı zamanda cAMP-aracılıklı gen ekspresyonunun azalmasından da sorumludur.^[10] PDE'ler, intrasellüler cAMP düzeylerinin anahtar düzenleyicisidir ve cAMP'nin inhibisyonu için katalize edilerek enerji üretimi için gereken bir ATP öncüsü olan 5'-AMP'ye dönüşümünden sorumludur.^[11] PDE11 dahil olmak üzere, testiste birçok PDE eksprese edilir. PDE11, spermatogonia, spermatosit ve spermatidlerde



Şekil 1. Fosfodiesteraz inhibitörlerinin enzim selektiviteleri ve etki mekanizmaları.

eksprese edilir.^[12] Spermatazoada PDE11A, akrozom başlığı ve flajellumda bulunur.^[13] PDE11'i inhibe eden ajanlar, intrasellüler cAMP birikimi ve protein kinaz A aracılığıyla protein tirozin fosforilasyonu ve 5'-AMP'de düşüşle birlikte spermatogenezde ve sperm fonksiyonlarında negatif sonuçlar doğurabilir.^[12,13] Yapılan bir deneysel çalışmada, sıçanlarda 10 ve 20 mg/gün 12 hafta boyunca tadalafil kullanımı sonrası, günlük 5 mg/gün doz kullanan gruba göre sperm hareketliliği ve morfolojisinin belirgin biçimde azaldığı gösterilmiştir. Yüksek doz tadalafile bağlı bu deneysel çalışmada, yine serum testosteron düzeyleri düşüş göstermektedir. Artan NO (nitrik oksit) direkt olarak steroid üretiminde rol oynayan enzimleri inhibe etmektedir.^[14]

CAMP ayrıca lüteinizan hormonun steroidogenez üzerindeki etkileri için önemli bir hücre içi habercidir.^[15] PDE11A, Leydig hücrelerinde eksprese edildiği için yüksek doz tadalafil verilmesinin ardından meydana gelen cAMP akümüasyonu, serum testosteronunun azalmasının altında yatan mekanizma olabilir.^[12] Azalmış testosteron düzeyleri, germ hücrelerin gerekli yaşam kaynağı olan Sertoli hücrelerinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur.^[16] Azalmış testosteron düzeyinin spermatogenezde direkt bir etkisi yoktur, çünkü germ hücrelerinde androjen reseptörleri eksprese edilmemektedir.^[17] Bu mekanizma da, azalmış testosteronun, yüksek doz tadalafil verilmesinden sonra spermatogenezde dejeneratif değişikliklere neden olan Sertoli hücrelerindeki yapısal değişiklikten sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Khalaf ve ark., benzer şekilde, albino sıçanlarda günlük tadalafilin (insanlardaki günlük 20 mg doza eşdeğer) semen parametreleri üzerindeki olumsuz etkilerini göstermişlerdir.^[18] Bu çalışmalar, günlük tadalafilin spermatogenez üzerindeki doz-bağımlı etkilerini doğrulamaktadır. Aksine, Hellstrom ve ark., günlük 10 veya 20 mg tadalafilin 45 yaş ve üzerindeki erkeklerde spermatogenez ve reproduktif hormonlar üzerinde hiçbir olumsuz etkisini gösterememişlerdir.^[19] Bu çalışmadaki günlük tadalafilin olumsuz etkisinin olmaması, yaş farklılığı ve ilaç metabolizması ve PDE11 etkisinin türler arasındaki farklılığına bağlanabilir. Çünkü PDE11'in insanlardaki etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir.^[20]

Aksesuar gland enfeksiyonu olan erkeklerin seminal veziküllerinin karakteristik ultrason görüntüleri mevcuttur.^[21] Bu vezikülit tipleri ultrasonda, "hipertrofik-konjestif" veya "fibro-sklerotik" şekilde görülebilir. Aksesuar gland enfeksiyonu olan erkeklerin sıklıkla seksüel disfonksiyonları da mevcuttur.^[22] Eretil disfonksiyon tedavisi için PDEİ'lerin seminal vezikül düzeyinde bazı fonksiyonel etkileri olduğuna yönelik kanıtlar artmaktadır.^[23,24] Vignera ve ark.'nın 40 infertil ve eretil disfonksiyonu olan hastada yaptıkları çalışmalarında, 5 mg/gün/3 ay tadalafil kullanımı sonrası,

hipertrofik ve konjestif görünümdeki (AP çap >14 mm ve fundus/gövde oranı >2,5) seminal vezikül ultrason görüntüsünün gerilediği, ejakülat hacminin, sperm hareketliliğinin ve fruktoz miktarının ise arttığı rapor edilmiştir.^[25]

Fosfodiesteraz Tip-5 inhibitörlerinin testis histopatolojisine etkileri

Testiste peritübüler lamina propria, spermatogenezisi etkiler (idiopatik infertilitede lamina propria kalınlaşırken, kontraktıl hücreler azalır, fibrotik değişiklikler artar). cGMP, hem testiküler vazodilatasyonu artırır hem de peritübüler (PDE5 ekspresyonu) lamina propria hücrelerinde relaksasyonu sağlar. Sıçan testisinde PDE5 ekspresyonu, immünohistokimyasal yöntem ile birçok pre- ve post-natal gelişim evresinde araştırılmıştır. Enzim, Leydig ve peritübüler hücreler yanında vasküler düz kas hücrelerinde de bulunmaktadır. Peritübüler hücreler myoid olarak bilinmektedir ve immün-reaktivite desmin ve a-düz kas aktinine bağlıdır. On altı günlük bir sıçandan elde edilen yüksek düzeyde saflaştırılmış hücre fraksiyonlarında gerçekleştirilen Western blot analizi ve immünohistokimya ile, myoid hücrelerde PDE5 varlığı konfirme edilmiştir. Sıçan peritübüler hücrelerinde eksprese edilen PDE5'in, myoid hücre kontraktilesinde ve testis matürasyonunda anahtar rol oynayabileceği gösterilmiştir. İnsanlarda daha fazla sayıda peritübüler hücre olduğu için, PDE5'lerin insan seminifer tübüllerinin kontraktilesine de olası etkileri olabilir.^[26]

Fosfodiesteraz Tip-5 inhibitörlerinin Leydig hücrelerine etkileri

Scipioni ve ark.'nın prepubertal ve erişkin sıçan testislerinin Leydig hücreleri ve peritübüler hücrelerinde PDE ekspresyonu olduğunu bildirmelerinden sonra, cGMP-aracılıklı sürecin yalnızca testiküler damar genişlemesinde değil, Leydig hücrelerinde testosteron sentezinde de etkili olabileceği görüşü ağırlık kazanmıştır.^[26]

PDEİ'lerin Leydig hücrelerinin sekretuar fonksiyonları üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Dimitriadis ve ark., PDEİ'lerin Leydig hücreleri üzerindeki etkisini, insülin-benzeri-3 peptid (INSL3) seviyelerini araştırarak değerlendirmişlerdir. Oligoastenospermisi olan toplam 75 erkekte, günlük vardenafil (10 mg) sildenafil (50 mg) ve L-karnitin (1000 mg) 12 hafta süreyle kullanıldığı ve hiç tedavi verilmeyen dört grubun karşılaştırmasında en yoğun INSL-3 artışının PDEİ alan iki grupta olduğu ortaya konmuştur.^[27] Leydig hücre sekretuar fonksiyonundaki bu düzelme, PDEİ uygulamasından sonra sperm konsantrasyonu ve sperm motilitesinin artmasına katkıda bulunabilir.

Fosfodiesteraz Tip-5 inhibitörlerinin sertoli hücrelerine etkileri

Androjen-bağlayıcı protein (ABP) sentezi, Sertoli hücrelerinin sekretuar fonksiyonlarının bir belirteci olarak kabul edilmektedir ve memelilerde belirli derecede testiküler yetmezlikte azaldığı bilinmektedir.^[28,29] Vardenafil tedavisi verilen (20 mg/gün 14 hafta süreyle) 68 non-obstrüktif azoopermili (NOA) ve 19 obstrüktif azoopermili (OA) erkekte, Sertoli hücre fonksiyonlarını değerlendirme amacıyla ABP sekresyonu incelenmiştir. Vardenafil uygulaması, in vitro hem OA'lı hem de NOA'lı erkeklerde ABP sekresyon oranını arttırmıştır. Bu artış, OA'da daha belirgin ortaya konmuştur. Ayrıca, sperm (+) NOA erkeklerde, sperm (-) olan NOA grubuna göre daha anlamlı ABP artışı gözlenmiştir. Bu çalışmada, vardenafil kullananlarda anlamlı testosteron artışı gözlenmemiştir.^[30] Ancak bu artışın olmaması, periferik serum testosteron düzeyi, Leydig hücrelerinin sekretuar fonksiyonundaki küçük değişiklikleri tam olarak yansıtamayacağı için, vardenafilin Leydig hücrelerinin sekretuar fonksiyonu üzerindeki olumlu etkisini ekarte ettiremez.^[31] Vardenafilin sekretuar fonksiyonları arttırmasının altında yatan diğer bir mekanizma, büyüme faktörlerinin veya Sertoli hücre fonksiyonlarını iyileştirdiği bilinen peritübüler hücrelerdeki diğer maddelerin sekresyonunda bir artışa neden olabilmesidir.^[32]

Fosfodiesteraz Tip-5 inhibitörlerinin sperm motilitesi, hacmi, sayısı ve morfolojisine etkileri

Sildenafil sitratın sperm fonksiyonlarına etkisi birçok çalışma tarafından araştırma konusu olmuştur. Sağlıklı erkeklerde semen örneklerinin farklı (0,03, 0,3 ve 3 µM sildenafil sitrat) konsantrasyonlarda PDEİ ile inkübasyonu sonrası, sperm motilitesinin ve mitokondriaların hücre fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan süperoksid üretiminin sadece 0,3 µM düzeyinde artış gösterdiği gözlenmiştir. Dolayısıyla, sildenafil doz artışı ile semen parametrelerinde iyileşmenin lineer oranda artmadığı gösterilmiştir.^[33] Yazarlar bu çalışmada, uzamış sildenafil sitrat maruziyetinin, spermilerin canlılığını etkilemeden sperm motilitesinde, ATP içeriğinde, enerji yükünde ve mitokondriden üretilmiş süperoksitte değişikliklere yol açtığı sonucuna varmışlardır. Sildenafilin insan spermi üzerindeki in vitro etkileri, mitokondrial membran potansiyelindeki değişikliklere bağlı değildir ve ilaç konsantrasyonu ile doğru oranda değişmemektedir.

Sildenafil tarafından PDE inhibisyonu ile birlikte cAMP düzeyinde meydana gelen artış sayesinde, sperm motilitesi, kapasitasyonu ve p105/81'in tirozin fosforilasyonu

kapasitasyon sırasındaki cAMP-bağımlı sinyalizasyon yolları ile regüle edilmektedir ve bu üç sperm fonksiyonunda artış meydana gelmektedir. Bu şekilde, sperm hızı, sperm başının lateral yer değiştirme amplitüdü ve hiperaktivasyonu artmaktadır. Sonuçta, sildenafil ile PDE inhibisyonu, cAMP düzeylerinde, sperm motilitesinde, hiperaktivasyonunda, kapasitasyonunda ve ilişkili protein tirozin fosforilasyonunda bir artışa neden olur. Bu sonuçlar, PDE'lerin sperm kapasitasyonunda rol oynadığını, ancak akrozom reaksiyonunda yeri olmadığını kuvvetle düşündürmektedir. Tüm bu bulgular, kötü kalitedeki spermatazoanın yardımcı üreme tekniklerindeki fertilizasyon potansiyelini iyileştirmek için sildenafilin kullanım endikasyonunun olabileceği görüşünü desteklemektedir.^[34]

Bir non-spesifik PDEİ olan pentoksifilin ile ilgili yapılmış in vitro çalışmalar, bu ajanın potansiyel kısıtlılıklarını ortaya koymaktadır. Tesarik ve ark., astenozoospermisi olan hastalarda pentoksifilin etkisini araştırmış ve motil hücre oranının değişmediğini, ancak motil sperm hızının önemli oranda arttığını göstermişlerdir.^[35] Pentoksifilini kullanan çalışmaların önemli bir dezavantajı, akrozom reaksiyonunun prematür stimülasyonudur.^[35,36] Bu nedenle, pentoksifilinin klinik uygulamada cAMP modülasyonu için kullanımından uzaklaşmıştır.^[37]

Testiste cGMP, sinyal transdüksiyon yolları, otokrin ve parakrin etkiler ile birçok farklı lokal fonksiyondan sorumludur. cGMP başlıca, spermatazoa hareketliliği, testiküler germ hücrelerinin gelişimi, peritübüler lamina propria hücrelerinin gevşemesi, Leydig hücrelerinde testosteron sentezi ve testiküler kan damarlarının dilatasyonunu etkilemektedir. Sertoli hücrelerinde cGMP akümüülasyonunun fizyolojik önemi hala net değildir. Ancak mevcut kanıt düzeyi, cGMP-ilişkili süreçlerin penis ve testiste farklı düzeylerde etkileri olabileceğini desteklemektedir.^[38]

Geniş bir meta-analiz çalışmasında, oral PDEİ'lerin seminal hacmi etkilemediği gösterilmiştir. Akut PDEİ uygulamasının (sildenafil ve vardenafilin 1 saat sonra veya tadalafilin 2 saat sonra) semen hacmi üzerinde bir etkisi yoktur. Akut uygulamada hiçbir PDEİ türünün infertil ve normal erkeklerde semen hacmine bir etkisi gösterilemezken, kronik uygulamanın (bir sperm siklusu olan 12 haftadan fazla) semen hacminin artışına katkısı olduğu gösterilmiştir.^[39]

Motil sperm yüzdesinde, kronik PDEİ kullanımında daha fazla olmak üzere hem akut hem de uzun süreli kullanımda, özellikle infertil erkeklerde olmak üzere, belirgin artış sağlamaktadır. PDEİ'lerin, motil spermatazoa yüzdesi üzerine infertil erkeklerde olumlu etkisi varken, normal hastalarda böyle bir etkisi yoktur. Ayrıca, oral PDEİ tedavisi sonrasında total progresif motilite ve hızlı progresif motilite

oranları da artmaktadır.^[39] PDEİ'nin sperm motilitesi üzerinde indirekt etkileri de gösterilmiştir: ejakülasyon ilişkili stresi azaltır ve daha fazla cinsel tatmin sonrası prostatik sekresyon artışı ile motil sperm sayısındaki artışa indirekt olarak yardımcı olur.

Oral PDEİ'lerin akut uygulamasının sperm konsantrasyonu üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Ancak, sildenafil veya vardenafilin kronik kullanımı ile hem infertil hem de normal erkeklerde sperm konsantrasyonunda artış meydana gelmektedir.^[39]

İnfertil erkeklerde normal morfolojideki spermatozoa yüzdesi artarken, benzer etki fertil erkeklerde gözlenmemiştir. Ancak, spermatozoaları morfolojik olarak bozukluk gösteren erkeklerde beklenen düzelme sağlanamamaktadır. Tadalafilin, uzun etkili ve selektif bir PDEİ olmasına rağmen, spermatogenez süreci üzerinde daha olumlu bir etkisi gösterilememiştir.^[39]

PDEİ tedavisi öncesi ve sonrasında, total testosteron, serbest testosteron, lüteinizan hormon ve follikül-stimülan hormon düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını gösteren kısıtlı oranda veri mevcuttur.^[27,40] Diğer taraftan, Hellstrom ve ark., plasebo grubuyla karşılaştırıldığında total testosteron düzeyinde önemli bir farklılık bulmuştur.^[19] Ancak, farklılık klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir, çünkü total testosteron düzeyleri arasında geniş bir aralık mevcuttur ve biyoaktif serbest formun herhangi bir etkisi yoktur.

Fosfodiesteraz Tip-5 inhibitörlerinin semen parametrelerine etkisinin başlama süresi

Vardenafil, infertil hastalarda seminal parametreleri (hacim, sperm konsantrasyonu ve motilite) üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Tüm bu etkiler, tedavi başlangıcından kısa bir süre sonra (15. günden sonra) fark edilmekte ve özellikle erektil disfonksiyonu olmayan hastalarda önemli psikolojik ve ekonomik sonuçları olabilmektedir.^[41]

Erektil disfonksiyonu olan hastalarda PDEİ kullanımının fertilitate potansiyeline olumsuz bir etkisi olabilir mi sorusuna yanıt aranmaya çalışılmıştır. Birçok çalışma, bu konuya odaklanmış, in vitro ve in vivo araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çoğu araştırmacı sildenafille odaklanmıştır ve tadalafil ile ilgili veriler kısıtlıdır.^[42,43] Diğer PDEİ'lere göre tadalafil, terapötik dozda bir PDE11 izoformunu (PDE11A1) katalize etmesiyle, farklıdır. PDE11, prostat, Leydig hücreleri ve testiste gelişen germ hücrelerinde yüksek miktarlarda ekspres edilmektedir. Tadalafilin hem astenozoospermik hem de normozoospermik hasta grubunda semen örneklerinin 0,2 µml dozda inkübasyonu

ile 2 saat içinde motilite artışını sağladığı gösterilmiştir. İsteğe bağlı "on-demand" tadalafil uygulamasının semen parametreleri üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.^[44]

Sildenafil sitratın testiküler kan akımı ve steroidogenez üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında, 1,25 mg/kg sildenafilin 30 günlük kullanımı ile erken dönemde (ilk 2 saat) testiküler kan akımının arttığı ve yine interstisiyel testiküler sıvı artışı ile testosteron üretiminin de arttığı ortaya konmuştur.^[45] Bu etki, muhtemelen sildenafil tedavisi sonrasında meydana gelen artmış kan akımına bağlıdır.

SONUÇ

PDEİ içeren ilaçlar, infertil erkeklerde motil ve total progresif motil sperm sayısını arttırmaktadır. Sadece infertil erkeklerde gözlenen bu etkinin nedeninin, bu grup erkeklerde spermatozoada daha yoğun PDE ekspresyonu olduğu şeklinde speküle edilmektedir. Morfoloji bozukluğunda tek başına iyileştirici etkisi gösterilememiştir. Hormonal anlamda PDEİ içeren ilaç kullanımının LH-FSH-Testosteron açısından etkinliği klinik verilerle desteklenmemektedir. Tadalafilin, diğer PDEİ ilaçlara kıyasla spermatogenez üzerine daha olumlu olduğu etkisi klinik çalışmalarla ortaya konamamıştır. PDEİ'lerin infertilite tedavisinde kullanımları hakkında kanıt-dayalı, standart bir önerme yapabilmek için, randomize, prospektif-kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

KAYNAKLAR

1. Drobnis EZ, Nangia AK. Male Reproductive Functions Disrupted by Pharmacological Agents. *Adv Exp Med Biol* 2017;1034:13–24. [CrossRef]
2. Albersen M, Fandel TM, Zhang H, Banie L, Lin G, De Ridder D, et al. Pentoxifylline promotes recovery of erectile function in a rat model of postprostatectomy erectile dysfunction. *Eur Urol* 2011;59:286–96. [CrossRef]
3. Corbin JD, Turko IV, Beasley A, Francis SH. Phosphorylation of phosphodiesterase-5 by cyclic nucleotide-dependent protein kinase alters its catalytic and allosteric cGMP-binding activities. *Eur J Biochem* 2000;267:2760–7.

4. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342:1802–13. [[CrossRef](#)]
5. Dimitriadis F, Giannakis D, Pardalidis N, Zikopoulos K, Paraskevaidis E, Giotitsas N, et al. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on sperm parameters and fertilizing capacity. *Asian J Androl* 2008;10:115–33. [[CrossRef](#)]
6. Geremia R, Rossi P, Pezzotti R, Conti M. Cyclic nucleotide phosphodiesterase in developing rat testis. Identification of somatic and germ-cell forms. *Mol Cell Endocrinol* 1982;28:37–53.
7. Morena AR, Boitani C, de Grossi S, Stefanini M, Conti M. Stage and cell-specific expression of the adenosine 3', 5' monophosphate-phosphodiesterase genes in the rat seminiferous epithelium. *Endocrinology* 1995;136:687–95. [[CrossRef](#)]
8. Swinnen JV, Joseph DR, Conti M. Molecular cloning of rat homologues of the *Drosophila melanogaster dunce* cAMP phosphodiesterase: evidence for a family of genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:5325–9.
9. Bischoff E. Potency, selectivity, and consequences of nonselectivity of PDE inhibition. *Int J Impot Res* 2004;16 Suppl 1:S11–4. [[CrossRef](#)]
10. Nantel F, Monaco L, Foulkes NS, Masquillier D, LeMeur M, Henriksen K, et al. Spermiogenesis deficiency and germ-cell apoptosis in CREM-mutant mice. *Nature* 1996;380:159–62. [[CrossRef](#)]
11. Vezzosi D, Bertherat J. Phosphodiesterases in endocrine physiology and disease. *Eur J Endocrinol* 2011;165:177–88. [[CrossRef](#)]
12. Wayman C, Phillips S, Lunny C, Webb T, Fawcett L, Baxendale R, Burgess G. Phosphodiesterase 11 (PDE11) regulation of spermatozoa physiology. *Int J Impot Res* 2005;17:216–23. [[CrossRef](#)]
13. Baxendale RW, Fraser LR. Mammalian sperm phosphodiesterases and their involvement in receptor-mediated cell signaling important for capacitation. *Mol Reprod Dev* 2005;71:495–508. [[CrossRef](#)]
14. Eid AA, Badr El Dine FM, Nabil IM. Histopathologic and Ultrastructural Changes in Seminiferous Tubules of Adult Male Albino Rats Following Daily Administration of Different Doses of Tadalafil. *Urology* 2016;90:89–96. [[CrossRef](#)]
15. Saez JM. Leydig cells: endocrine, paracrine, and autocrine regulation. *Endocr Rev* 1994;15:574–626. [[CrossRef](#)]
16. Dym M, Raj HG. Response of adult rat Sertoli cells and Leydig cells to depletion of luteinizing hormone and testosterone. *Biol Reprod* 1977;17:676–96.
17. Walker WH, Cheng J. FSH and testosterone signaling in Sertoli cells. *Reproduction* 2005;130:15–28. [[CrossRef](#)]
18. Khalaf MA, Abbas ME, El-Fakahany HM. Effects of chronic tadalafil use on the testes and sperm parameters of old albino rats. *Andrologia* 2012;44 Suppl 1:370–5. [[CrossRef](#)]
19. Hellstrom WJ, Gittelman M, Jarow J, Steidle C, McMurray J, Talley D, et al. An evaluation of semen characteristics in men 45 years of age or older after daily dosing with tadalafil 20mg: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 9-month study. *Eur Urol* 2008;53:1058–65. [[CrossRef](#)]
20. Makhoulouf A, Kshirsagar A, Niederberger C. Phosphodiesterase 11: a brief review of structure, expression and function. *Int J Impot Res* 2006;18:501–9. [[CrossRef](#)]
21. La Vignera S, Calogero AE, Condorelli RA, Vicari LO, Catanuso M, D'Agata R, Vicari E. Ultrasonographic evaluation of patients with male accessory gland infection. *Andrologia* 2012;44 Suppl 1:26–31. [[CrossRef](#)]
22. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. High frequency of sexual dysfunction in patients with male accessory gland infections. *Andrologia* 2012;44 Suppl 1:438–46. [[CrossRef](#)]
23. Birowo P, Uckert S, Kedia GT, Sonnenberg JE, Sandner P, Thon WF, et al. Exposure of human seminal vesicle tissue to phosphodiesterase (PDE) inhibitors antagonizes the contraction induced by norepinephrine and increases production of cyclic nucleotides. *Urology* 2010;76:1518.e1–6. [[CrossRef](#)]
24. Uckert S, Waldkirch ES, Sonnenberg JE, Sandner P, Kuczyk MA, Hedlund P. Expression and distribution of phosphodiesterase isoenzymes in the human seminal vesicles. *J Sex Med* 2011;8:3058–65. [[CrossRef](#)]
25. La Vignera S. Seminal vesicles of infertile patients with male accessory gland infection: ultrasound evaluation after prolonged treatment with tadalafil, a selective phosphodiesterase-5 inhibitor. *Andrologia* 2013;45:386–91. [[CrossRef](#)]
26. Scipioni A, Stefanini S, Santone R, Giorgi M. Immunohistochemical localisation of PDE5 in Leydig and myoid cells of prepuberal and adult rat testis. *Histochem Cell Biol* 2005;124:401–7. [[CrossRef](#)]
27. Dimitriadis F, Tsambalas S, Tsounapi P, Kawamura H, Vlachopoulou E, Haliasos N, et al. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on Leydig cell secretory function in oligoasthenospermic infertile men: a randomized trial. *BJU Int* 2010;106:1181–5. [[CrossRef](#)]
28. Sofikitis N, Miyagawa I. Effects of surgical repair of experimental left varicocele on testicular temperature, spermatogenesis, sperm maturation, endocrine function, and fertility in rabbits. *Arch Androl* 1992;29:163–75.
29. Yamamoto Y, Sofikitis N, Mio Y, Loutradis D, Kaponis A, Miyagawa I. Morphometric and cytogenetic characteristics of testicular germ cells and Sertoli cell secretory function in men with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 2002;17:886–96.
30. Dimitriadis F, Tsampalas S, Tsounapi P, Giannakis D, Chaliasos N, Baltogiannis D, et al. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitor vardenafil on testicular androgen-binding protein secretion, the maintenance of foci of advanced spermatogenesis and the sperm fertilising capacity in azoospermic men. *Andrologia* 2012;44 Suppl 1:144–53. [[CrossRef](#)]
31. Sofikitis N, Giotitsas N, Tsounapi P, Baltogiannis D, Giannakis D, Pardalidis N. Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;109:323–30. [[CrossRef](#)]
32. Maekawa M, Kamimura K, Nagano T. Peritubular myoid cells in the testis: their structure and function. *Arch Histol Cytol* 1996;59:1–13.
33. Sousa MI, Amaral S, Tavares RS, Paiva C, Ramalho-Santos J. Concentration-dependent Sildenafil citrate (Viagra) effects on ROS production, energy status, and human sperm function. *Syst Biol Reprod Med* 2014;60:72–9. [[CrossRef](#)]
34. Lefevre L, De Lamirande E, Gagnon C. The cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor, sildenafil, stimulates human sperm motility and capacitation but not acrosome reaction. *J Androl* 2000;21:929–37.
35. Tesarik J, Mendoza C, Carreras A. Effects of phosphodiesterase inhibitors caffeine and pentoxifylline on spontaneous and stimulus-induced acrosome reactions in human sperm. *Fertil Steril* 1992;58:1185–90.
36. Ford WC, Rees JM, McLaughlin EA, Ling L, Hull MG. Pentoxifylline acts synergistically with A23187 to increase the penetration of zona-free hamster oocytes by cryopreserved human spermatozoa. *Int J Androl* 1994;17:199–204.
37. Tardif S, Madamidola OA, Brown SG, Frame L, Lefevre L, Wyatt PG, et al. Clinically relevant enhancement of human sperm motility using compounds with reported phosphodiesterase inhibitor activity. *Hum Reprod* 2014;29:2123–35. [[CrossRef](#)]

38. Middendorff R, Davidoff MS, Behrends S, Mewe M, Miethens A, Müller D. Multiple roles of the messenger molecule cGMP in testicular function. *Andrologia* 2000;32:55–9.
39. Tan P, Liu L, Wei S, Tang Z, Yang L, Wei Q. The Effect of Oral Phosphodiesterase-5 Inhibitors on Sperm Parameters: A Meta-analysis and Systematic Review. *Urology* 2017;105:54–61. [[CrossRef](#)]
40. Hellstrom WJ, Overstreet JW, Yu A, Saikali K, Shen W, Beasley CM, Jr., Watkins VS. Tadalafil has no detrimental effect on human spermatogenesis or reproductive hormones. *J Urol* 2003;170:887–91. [[CrossRef](#)]
41. Rago R, Salacone P, Caponecchia L, Marcucci I, Fiori C, Sebastianelli A. Effect of vardenafil on semen parameters in infertile men: a pilot study evaluating short-term treatment. *J Endocrinol Invest* 2012;35:897–900. [[CrossRef](#)]
42. Purvis K, Muirhead GJ, Harness JA. The effects of sildenafil on human sperm function in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53 Suppl 1:53S–60S.
43. du Plessis SS, de Jongh PS, Franken DR. Effect of acute in vivo sildenafil citrate and in vitro 8-bromo-cGMP treatments on semen parameters and sperm function. *Fertil Steril* 2004;81:1026–33. [[CrossRef](#)]
44. Yang Y, Ma Y, Yang H, Jin Y, Hu K, Wang HX, et al. Effect of acute tadalafil on sperm motility and acrosome reaction: in vitro and in vivo studies. *Andrologia* 2014;46:417–22. [[CrossRef](#)]
45. Andric SA, Janjic MM, Stojkov NJ, Kostic TS. Sildenafil treatment in vivo stimulates Leydig cell steroidogenesis via the cAMP/cGMP signaling pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E544–50. [[CrossRef](#)]